

CỔ CHƯƠNG TRÊN BỆNH NHÂN XƠ GAN

Trần Thị Hoa Vi

Võ Thành Liêm

1. *Mục tiêu*

- Hiểu được cơ chế gây báng bụng trên bệnh nhân xơ gan.
- Phân tích được đặc điểm sinh hóa và tế bào của dịch báng.
- Nắm được các vấn đề cần lưu ý khi điều trị bệnh nhân.

2. *Giới thiệu*

Xơ gan mất bù là kết quả của quá trình diễn tiến các tổn thương mạn tính tại gan. Phần lớn các trường hợp là tổn thương không hồi phục ngay cả khi tác nhân gây bệnh đã được loại trừ và được điều trị tích cực. Đặc điểm bệnh của giai đoạn này là sự xuất hiện dịch báng, triệu chứng của tình trạng tăng áp lực tĩnh mạch cửa, hậu quả của xơ gan giai đoạn mất bù. Quá trình phát triển của bệnh diễn tiến qua nhiều giai đoạn và kéo dài, chủ yếu được theo dõi và điều trị ngoại trú.

Mặc dù diễn tiến của bệnh là không hồi phục. Nhưng nếu được chăm sóc và theo dõi phù hợp thì thời gian sống còn của người bệnh sẽ kéo dài hơn, chất lượng cuộc sống sẽ được nâng cao hơn. Ở đây chính là vai trò tham gia điều trị và hỗ trợ người bệnh của bác sĩ đa khoa tổng quát – bác sĩ gia đình. Bài này tóm tắt gợi nhớ một số kiến thức và hướng dẫn tiếp cận ban đầu đối với tình trạng báng bụng do nguyên nhân xơ gan.

3. *Định nghĩa tình trạng xơ gan*

Xơ gan là một tình trạng xơ hoá lan toả và sự biến đổi cấu trúc gan bình thường thành cấu trúc dạng nốt bất thường mà bản chất là những cấu trúc tăng sinh collagen bất thường bao quanh các tế bào gan tăng sinh mất cấu trúc^[2]. Đây là hậu quả của đáp ứng khôi phục các tổn thương mạn tính nhu mô gan do rất nhiều nguyên nhân như chất độc (rượu, thuốc acetaminophen, halogen...), viêm gan siêu vi mạn, tắc mật, các bệnh rối loạn chuyển hoá đồng, nhiễm ký sinh trùng Schistosomase... (Đề nghị xem thêm bài xơ gan)

4. *Báng bụng trên bệnh nhân xơ gan*

Báng bụng (ascites) là tình trạng tích tụ một lượng dịch lớn trong khoang màng bụng; đây là một biến chứng thường gặp ở các bệnh nhân xơ gan và các dạng bệnh gan nặng, tuy nhiên một số bệnh lý khác cũng có thể gây ra báng bụng như suy tim, bệnh cầu thận, lao màng bụng, ung thư xâm lấn...

Mặc dù còn nhiều tranh cãi về cơ chế gây ra báng bụng trên bệnh nhân xơ gan, nhưng đều thống nhất rằng sự tích tụ dịch trong khoang màng bụng ở bệnh xơ gan là biểu hiện của tình trạng tăng áp tĩnh mạch cửa, là một biến chứng muộn báo hiệu tình trạng mất bù của chức năng gan. Sau 10 năm theo dõi các bệnh nhân xơ gan còn bù, 50% bệnh

nhân bắt đầu có tình trạng báng bụng^[16], và tiên lượng sống còn của họ sau 2 năm chỉ còn 50%^[21], sau 5 năm là 27%, và sau 10 năm là 15%^[9]. Tình trạng này còn nặng nề hơn nếu tình trạng bệnh không đáp ứng với điều trị thì tiên lượng sống còn sau 1 năm chỉ còn 20-50%. Có thể nói sự xuất hiện của dịch báng là một yếu tố tiên lượng xấu, không những của tình trạng suy giảm chức năng gan mà còn là những biến chứng nặng nề khác đi kèm như nhiễm trùng dịch báng, suy thận do hội chứng gan thận, xuất huyết tiêu hóa trên do phình vỡ tĩnh mạch thực quản, hôn mê gan... đưa đến tỷ lệ tử vong cao.

5. Cơ chế bệnh sinh

5.1. Ứ đọng muối nước

Sự hình thành dịch báng trên bệnh cảnh bệnh xơ gan là kết quả của sự ứ đọng muối và nước trong cơ thể không phù hợp, sự tích tụ này tăng dần nghịch chiều với sự suy giảm về chức năng gan. Tuy nhiên yếu tố khởi phát sự mất bù của gan vẫn chưa được xác định rõ. Có 3 giả thuyết được đề nghị^[24]

- Giả thuyết về sự không đủ đầy (under filling theory, hypothèse de sous remplissage): là sự tích tụ dịch tại giường mạch máu tĩnh mạch và mao mạch do tăng áp tĩnh mạch cửa, dẫn đến thiếu hụt cung lượng máu về tim, làm thiếu hụt tuần hoàn hữu hiệu, giảm lượng máu đến thận. Tình trạng giảm giả tạo kích thích tăng hấp thu muối nước tại thận và gây quá tải nước tương đối, đưa đến kết quả phù toàn thân và báng bụng.
- Giả thuyết về sự quá tải (overflow theory, hypothèse de surcharge): cho rằng yếu tố khởi phát là do thận chủ động tăng giữ muối nước không phù hợp trên một cơ thể không thiếu hụt tuần hoàn gây ứ dịch trong cơ thể.
- Giả thuyết về sự giãn tĩnh mạch ngoại vi (périphérale artérielle vasodilatation hypothèse): ghi nhận ở các bệnh nhân xơ gan mất bù báng bụng có sự tăng bất bình thường các yếu tố gây dẫn mạch lưu hành trong máu so với các bệnh nhân xơ gan không báng bụng. Cơ chế này có thể kết hợp với các cơ chế nêu trên để giải thích sự thiếu hụt tuần hoàn tương đối, sự ứ máu tại giường tĩnh mạch và tăng cung lượng tim chỉ xuất hiện ở các bệnh nhân xơ gan báng bụng.

Như vậy, có sự gia tăng các yếu tố dẫn mạch, gây ra tăng thể tích lòng mạch, giảm thể tích lưu hành tương đối. Chính điều này, thông qua các thụ cảm thể áp lực của mạch máu, gây tăng tiết các chất Renin_angiotensin, ADH, Arginine, vasopressine làm co thắt các mạch máu cầu thận và tăng tái hấp thu muối nước không phù hợp.

Không có yếu tố khởi phát, nhưng có một số yếu tố tham gia vào sự tích tụ dịch báng trong khoang phúc mạc. Các nghiên cứu ghi nhận có sự tăng các hormone giao cảm lưu hành trong máu của các bệnh nhân xơ gan có biến chứng cổ chướng nhưng lại không được ghi nhận ở bệnh nhân xơ gan đơn thuần. Tăng trương lực giao cảm làm giảm bài tiết muối qua nước tiểu thông qua hệ Renin-Angiotensine và giảm tính nhậy cảm của thụ thể áp lực tại nhĩ.

5.2. Tăng áp tĩnh mạch cửa

Bình thường áp lực tĩnh mạch cửa dưới 10 mmHg, là dòng dẫn lưu máu từ các tạng thuộc ổ bụng (ống tiêu hóa, lách, mật, tụy...) thông qua 3 tĩnh mạch lớn (tĩnh mạch lách,

tĩnh mạch mạc treo tràng trên, tĩnh mạch mạc treo tràng dưới). Tăng áp tĩnh mạch cửa là tình trạng tắc nghẽn dòng máu tĩnh mạch qua gan do các bệnh lý: trước gan, tại gan và sau gan. Bình thường chênh áp giữa máu tĩnh mạch cửa và máu trong tâm nhĩ phải là dưới 5 mmHg, nếu chênh áp này lớn 12mmHg thì được xem là có tình trạng tăng áp tĩnh mạch cửa.

Tăng áp tĩnh mạch cửa đóng vai trò quan trọng trong hình thành dịch báng bằng cơ chế tăng áp lực thủy tĩnh tại giường mạch máu tạng, kết hợp với sự giảm albumine máu và giảm áp lực keo của máu tạo thành một chênh áp đẩy nước từ máu vào khoang màng bụng. Dịch báng chỉ hình thành khi có đủ các yếu tố trên. Điều này giải thích vì sao tình trạng báng bụng chỉ xuất hiện trên bệnh nhân xơ gan giai đoạn mất bù.

Hệ bạch huyết của gan có thể bị thoát ra từ bề mặt của nhu mô gan xơ do sự rối loạn về cấu trúc và tắc nghẽn của xoang bạch mạch trong gan, hoặc do sự mất liên tục của các tế bào nội mô xoang tĩnh mạch gan gây hình thành dịch báng. Chính cơ chế này giải thích một vài trường hợp xơ gan báng bụng không có giảm albumine máu. Cũng như các trường hợp bệnh thuyên tắc mạch hoặc bệnh Budd Chiari có nồng độ albumine máu cao lại có hình thành dịch báng.

Bên cạnh đó thận cũng giữ vai trò quan trọng trong bệnh sinh của dịch báng. Bệnh nhân xơ gan báng bụng không thể đào thải nước và muối hiệu quả như người bình thường. Ở đây có sự tăng tái hấp thu muối nước ở cả ống gần và ống xa của cầu thận do tăng hoạt tính của renin huyết thanh và do cường aldosterone huyết thanh, hậu quả của suy giảm chức năng gan. Sự giảm nhạy cảm với yếu tố lợi niệu (atrial natriuretic peptide), thường được ghi nhận là có nồng độ cao trong máu trên bệnh nhân xơ gan cổ chướng, có thể là yếu tố góp phần quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của một số trường hợp. Sự giảm nhạy cảm này được ghi nhận ở những bệnh nhân có rối loạn đào thải Na, có huyết áp động mạch thấp và tăng hoạt động của hệ renin-angiotensine. Có sự co thắt các mạch máu cầu thận do hậu quả của tăng prostaglandin và các catecholamine dẫn đến ứ đọng muối. Gần đây, một số nghiên cứu chỉ ra vai trò của endothelin, là một peptid có khả năng co mạch mạnh. Tuy nhiên, hiện tượng tăng endothelin không gặp trong tất cả các trường hợp quan sát.

6. *Đặc điểm sinh hóa và tế bào dịch báng*

6.1. *Hình thái:*^[5]

Dịch báng thường là trong suốt và có màu vàng nhẹ. Độ đục của dịch là do nồng độ bạch cầu gây ra. Nếu lượng bạch cầu dưới 250 con/ mm³ thì dịch là trong suốt, dưới 1000 con/ mm³ thì hầu như là trong, còn khi bạch cầu trên 5000 con/mm³ thì dịch đục như mây. Dịch báng sẽ giống như sữa khi bạch cầu trên 50.000 con/mm³. Thỉnh thoảng hồng cầu cũng xuất hiện trong dịch báng do cơ chế tăng áp tĩnh mạch cửa gây tổn thương các xoang tĩnh mạch. Phần lớn các trường hợp, nếu dịch báng có lẫn máu nhiều thì thường do nguyên nhân ung thư và lao màng bụng gây ra. Tuy nhiên chỉ 10% dịch báng của bệnh ung thư^[32] và chỉ 5% dịch báng của lao màng bụng là có màu đỏ^[5]. Ngưỡng 10.000 hồng cầu/mm³ cho phép phát hiện dịch báng màu hồng, khi đạt 20.000 hồng cầu/mm³ thì dịch có màu đỏ.

Trong trường hợp dịch đục như sữa, nồng độ triglycerit trong dịch báng có thể cao vượt quá 200mg/l (2.26 mmol/l), nếu dịch không hẳn trong cũng không hẳn đục thì lượng triglycerit trong trong giới hạn từ 50 – 200 mg/l (0.56 – 2.26 mmol/l).

6.2. Thành phần tế bào:

Bình thường trong dịch màng bụng có một số tế bào của lá phúc mạc (mesothelial cell), được một số phòng xét nghiệm tính gộp chung vào các tế bào bạch cầu và gọi chung là các tế bào bạch cầu, tuy nhiên lợi ích của việc xác định chỉ số này vẫn còn đang tranh cãi.^[5]

Chỉ số bạch cầu dịch màng bụng không biến chứng trong bệnh xơ gan thường nhỏ hơn 500 con/mm³ ^[12]. Thuốc lợi tiểu có thể làm thay đổi nồng độ bạch cầu dịch màng bụng lên trên 1000 con/mm³. Vì vậy, trước khi chẩn đoán một bệnh có tăng bạch cầu do dùng thuốc lợi tiểu thì phải có tiền sử dùng thuốc lợi tiểu, có kết quả bạch cầu dịch màng bụng trước đó bình thường, thành phần lympho chiếm đa số, và bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng nào nghi ngờ (sốt, đau bụng...). Đây cũng là lý do giới hạn khả năng ứng dụng của chỉ số bạch cầu DMB trên lâm sàng.

Giới hạn trên của bạch cầu đa nhân dịch báng đơn thuần là 250 con/mm³ ^[12]. Do vòng đời của các bạch cầu đa nhân tương đối ngắn vì vậy chỉ số này phản ánh kịp thời và chính xác các thay đổi trong dịch màng bụng ngay cả khi đã sử dụng thuốc lợi tiểu^[5]. Ta có thể lấy điểm cắt 250 con bạch cầu đa nhân trong một mm³ dịch màng bụng làm giới hạn bình thường ngay cả khi bệnh nhân đã sử dụng thuốc lợi tiểu.

Quá trình viêm làm thay đổi thành phần và số lượng bạch cầu trong dịch màng bụng. Bình thường bạch cầu đa nhân chiếm 10% và lympho chiếm đa số công thức bạch cầu dịch màng bụng. Tùy theo nguyên nhân mà thành phần tế bào có thay đổi đặc hiệu như trong nhiễm trùng dịch báng nguyên phát (SBP) thì bạch cầu đa nhân chiếm ưu thế trên 70% công thức bạch cầu. Ngược lại là trong trường hợp bị ung thư hay lao màng bụng thì tế bào lympho chiếm ưu thế trong công thức bạch cầu^[32]. Vì vậy việc khảo sát tế bào dịch màng bụng giúp các nhà lâm sàng trong chẩn đoán, theo dõi bệnh nhân được tốt hơn.

Một vài trường hợp bị chạm mạch trong quá trình chọc hút dịch báng, máu lẫn vào làm thay đổi số lượng và tỷ lệ từng thành phần của tế bào dịch màng bụng. Vì vậy để đánh giá đúng, phải điều chỉnh lại theo công thức với tương ứng 250 hồng cầu sẽ có một bạch cầu có nguồn gốc từ máu^[13].

$$\text{Bạch cầu Điều chỉnh} = \text{Bạch cầu đo} - \text{Hồng cầu}/250^{[13]}$$

Tuy nhiên, nếu sự thoát mạch này đã diễn ra lâu, các tế bào bạch cầu đa nhân bị phân hủy làm cho công thức điều chỉnh có thể bị âm tính, làm sai lệch kết quả. Nếu số lượng tế bào bạch cầu đa nhân sau khi điều chỉnh lớn hơn 250 con/mm³ thì có thể kết luận bệnh nhân bị nhiễm trùng dịch báng.

6.3. Chênh độ albumine máu/ dịch màng bụng (SAAG)

Trước kia người ta phân loại dịch màng bụng ra làm hai nhóm là dịch báng và dịch tiết dựa vào phản ứng Rivalta và định lượng protein toàn phần trong dịch màng bụng. Cách phân loại này dựa trên cơ chế là lượng protein trong dịch sẽ kết tủa trong môi

trường acid, khi lượng protein lớn hơn 25g/l thì phản ứng Rivalta sẽ dương tính. Tuy vậy, cách phân loại dựa vào phản ứng Rivalta không còn phù hợp trong việc khảo sát và phân loại dịch màng bụng nữa. Nhiều cố gắng kết hợp các chỉ số LDH, khuynh độ LDH và protein với Rivalta không giúp ích trong xác định dịch thấm, dịch tiết^[12].

Gần đây một số nghiên cứu đã chứng minh vai trò của chênh độ của albumine máu và dịch màng bụng (SAAG) có giá trị ứng dụng tốt hơn các xét nghiệm khác^{[14],[28],[31]}. Do albumine là protein có tính thấm thấu cao quyết định áp lực keo của máu cũng như dịch màng bụng, nên khi khảo sát chỉ số SAAG giúp ta xác định được khuynh độ áp lực keo giữa máu và dịch màng bụng, từ đó đánh giá áp lực thủy tĩnh của giường mạch máu tạng^[14] và chứng minh được tình trạng tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

Để tính được SAAG, ta cần phải đo được nồng độ albumine của máu và dịch màng bụng trong cùng một thời điểm, sau đó chỉ cần lấy kết quả trong máu trừ cho kết quả của dịch màng bụng theo công thức sau.

$$\text{SAAG} = \text{albumine(máu)} - \text{albumine(DMB)}$$

Theo kết quả nghiên cứu của Runyon và cộng sự, với giá trị ngưỡng là 11g/L, xét nghiệm này giúp xác định tình trạng tăng áp lực tĩnh mạch cửa với độ chính xác và độ đặc hiệu là 97%, ngay cả khi bệnh nhân đã sử dụng thuốc lợi tiểu, chọc rút dịch báng, truyền albumine, nhiễm trùng dịch báng hay bất cứ nguyên nhân gây bệnh gì tại gan^[31]. Tuy nhiên SAAG không giúp giải thích được các tác nhân gây báng bụng và nguồn gốc các albumine này từ đâu ra^[5].

Khuyết điểm duy nhất của xét nghiệm này là kết quả SAAG sẽ không còn chính xác khi albumine máu quá thấp dưới 20g/L^[15], khi đó đòi hỏi phòng xét nghiệm phải có khả năng định lượng albumine có nồng độ thấp dưới 10g/L. Bên cạnh đó, một số sai số có thể có khi làm xét nghiệm không chính xác: trường hợp mẫu máu và mẫu dịch màng bụng không được làm cùng một thời điểm, hoặc trường hợp tăng globulin máu (trên 50 g/L) sẽ gây tăng áp lực máu và làm giảm kết quả của chỉ số SAAG (chiếm 1% các trường hợp khảo sát). Khi gặp trường hợp này, ta có thể áp dụng công thức:

$$\text{SAAG}_{\text{hiệu chỉnh}} = \text{SAAG}_{\text{đo}} * 0.016 * [\text{globulin/máu (g/L)} + 25]^{\text{[15]}}$$

Chỉ số SAAG cao không chẩn đoán xơ gan, nó chỉ tương ứng với tình trạng tăng áp tĩnh mạch cửa, là tình trạng chung của một số bệnh thường gặp như xơ gan và suy tim phải. Vì vậy cần có những khảo sát lâm sàng và cận lâm sàng khác để có thể chẩn đoán nguyên nhân bệnh

Với tính đặc hiệu cao, ổn định không thay đổi theo tác nhân và các điều trị, SAAG trở thành một xét nghiệm không thể thiếu trong khảo sát phân loại dịch màng bụng. Danh từ chênh độ dịch màng bụng (SAAG) nên thay thế danh từ dịch thấm, dịch tiết trong phân loại dịch màng bụng theo như khuyến cáo của nhiều tác giả^{[15],[14],[28],[31]}.

6.4. Protein toàn phần:

Protein toàn phần dịch màng bụng trước đây là cơ sở để phân loại dịch màng bụng thành hai nhóm dịch thấm và dịch tiết, với giá trị ngưỡng là 25 g/L. Chỉ số này hầu như lệ thuộc hoàn toàn vào nồng độ protein máu và áp lực thủy tĩnh của tĩnh mạch cửa^[14]. Hơn nữa nồng độ protein DMB thay đổi rất nhiều theo tác nhân gây xơ gan và các phương pháp điều trị. Theo nghiên cứu của Hoef thì các bệnh nhân xơ gan sau khi điều trị lợi tiểu

giảm được 10 kg cân nặng có nồng độ protein DMB tăng gấp đôi, trong số đó có hơn 67% bệnh nhân có chỉ số tăng hơn 25g/L^[13]. Tức là ở những bệnh nhân này sẽ được xếp vào nhóm dịch tiết sau khi điều trị thuốc lợi tiểu theo như cách phân loại cũ. Ngược lại, ở bệnh nhân bị nhiễm trùng dịch báng nguyên phát (SBP), nồng độ protein DMB không tăng mà giữ nguyên trước, trong và sau khi viêm^[30]. Ở các bệnh nhân suy tim báng bụng lại có nồng độ protein DMB lớn hơn 25g/L^[29]. Vì vậy khi phân loại dịch báng dựa theo chỉ số protein DMB (hay phản ứng Rivalta) quy định dịch thấm hay dịch tiết, sẽ có một số trường hợp báng bụng do xơ gan và suy tim bị xếp vào nhóm dịch tiết; và một số bệnh nhân với dịch báng ác tính hay viêm phúc mạc nguyên phát sẽ bị liệt vào nhóm dịch thấm. Vì vậy tính đặc hiệu của chỉ số này không cao làm hạn chế vai trò của xét nghiệm này trong chẩn đoán và điều trị bệnh. Đây là lý do các nghiên cứu đã khuyến cáo nên dùng phương pháp phân loại dịch báng dựa trên SAAG thay cho phương pháp Rivalta^{[15],[14],[28],[31]}.

6.5. Glucose dịch màng bụng

Phân tử glucose có kích thước tương đối nhỏ để có thể khuếch tán trong các dịch cơ thể, đi từ lòng mạch vào khoang màng bụng. Vì vậy nồng độ glucose DMB tương đồng với nồng độ trong máu. Các tế bào bạch cầu và vi khuẩn lây nhiễm vào dịch báng là thành phần duy nhất sử dụng lượng glucose này^[11]. Tương ứng với giả thuyết này, trong trường hợp nhiễm trùng dịch báng, chỉ số glucose dịch màng bụng sẽ có thể giảm rất thấp. Chính vì lý do này, hai tác giả Akriviadis và Runyon đã đề nghị 3 tiêu chuẩn giúp phân biệt viêm phúc mạc nguyên phát và viêm phúc mạc thứ phát dựa trên xét nghiệm dịch màng bụng:

- protein > 10g/L
- glucose < 50mg/dL (< 2,8 mmol/L)
- LDH > giá trị trên của LDH máu
- Nếu đạt 2 trong 3 tiêu chuẩn trên thì viêm phúc mạc thứ phát^[11].

6.6. Lactase dehydrogenase LDH:

Phân tử LDH có kích thước lớn nên khó khuếch tán từ máu vào trong dịch màng bụng, đa phần nguồn gốc của LDH là do các tế bào bạch cầu di tán vào dịch màng bụng, trong quá trình thực bào mà giải phóng ra. Bình thường LDH trong dịch màng bụng nhỏ hơn 1/2 giá trị LDH trong máu^[11]. Khi bị nhiễm trùng dịch báng, các tế bào bạch cầu được huy động vào dịch màng bụng để tiến hành quá trình thực bào, vì vậy sẽ giải phóng LDH gây tăng cao hơn trong máu, đặc biệt có thể tăng cao gấp vài lần như trong trường hợp viêm phúc mạc thứ phát^[11].

Ngoài ra còn có một số xét nghiệm dịch màng bụng khác như amylase, bilirubin, triglyceride, nhuộm gram tìm vi khuẩn, soi cấy dịch báng... tùy trường hợp cụ thể mà các nhà lâm sàng có thể chỉ định cho phù hợp.

7. Quản lý điều trị báng bụng

Mục tiêu điều trị trong quản lý tình trạng báng bụng là giảm được khối lượng dịch báng mà không làm ảnh hưởng đến thể tích lưu hành nội mạch. Mặc dù không có bằng

chứng ghi nhận mối liên quan cải thiện tình trạng bàng bụng với tiên lượng sống còn của bệnh nhân xơ gan cổ chướng; việc quản lý điều trị tốt tình trạng bàng bụng có thể có những lợi ích sau:

- Cải thiện chất lượng cuộc sống: giảm cảm giác khó chịu, dễ di chuyển, đỡ tức bụng giúp ăn uống dễ hơn, hô hấp cũng phần nào cải thiện
- Giảm lượng dịch bàng có thể giúp hệ phúc mạc hoạt động hiệu quả hơn, giúp chống tình trạng viêm phúc mạc nguyên phát^{[26],[27]}.
- Giảm nguy cơ viêm mô tế bào và khả năng thoát vị thành bụng, cơ hoành liên quan đến áp lực ổ bụng cao do dịch bàng^[8].
- Giảm khả năng mất năng lượng do liên quan đến dịch bàng

Do cơ chế sinh bệnh của dịch bàng phức tạp, có nhiều yếu tố tham gia, việc nắm bắt nguyên nhân chính là chìa khóa quan trọng trong điều trị tình trạng này. Trong khoảng 10% trường hợp có thể sẽ thất bại với cách tiếp cận thông thường. Các trường hợp này cần được chuyên khám chuyên khoa để có biện pháp can thiệp phù hợp. Thông tin chi tiết về cách điều trị chuyên khoa có thể tham khảo theo hướng dẫn điều trị của Hiệp hội Mỹ về nghiên cứu các bệnh của gan (American Association for the Study of Liver Disease – AASLD) tại trang web

www.aasld.org/practiceguidelines/Pages/default.aspx

8. Các lưu ý khi điều trị

Đối với bệnh nhân vẫn còn đang sử dụng rượu, cần khuyến khích hạn chế hoàn toàn mặc dù rượu có thể không là nguyên nhân gây ra bệnh xơ gan trên trường hợp cụ thể này. Tuy nhiên, việc giảm rượu có thể giúp cải thiện chức năng gan, cải thiện cấu trúc mô học của gan và giảm tình trạng xơ trong nhu mô gan^{[23],[36]}. Tác giả Reynolds còn chứng minh được việc giảm rượu giúp giảm áp lực tĩnh mạch cửa^[25], đặt nền tảng cho khả năng giảm tình trạng bàng bụng. Do vậy, bác sĩ điều trị cần khuyến bệnh nhân giảm hoặc cai rượu ngay khi có thể.

Thuốc kháng viêm non steroid (NSAIDs): nguyên tắc chung là hạn chế sử dụng thuốc kháng viêm nhóm NSAIDs. Cơ chế chủ đạo là tác dụng ức chế tổng hợp prostaglandin tại thận, dẫn đến tình trạng co mạch, kém đáp ứng với thuốc lợi tiểu và hậu quả gây tăng nguy cơ suy thận cấp^[3]. Các thuốc kháng viêm nhóm NSAIDs cũng làm tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa trên nhất là trên bệnh nhân xơ gan vốn đã có nhiều yếu tố nguy cơ cho nhóm bệnh này^{[6],[7]}.

Thuốc ức chế angiotensin: huyết áp có khuynh hướng giảm dần song song với mức độ nặng của xơ gan tăng dần. Tình trạng này càng rõ ràng trên các bệnh nhân xơ gan mất bù, được cho là có liên quan đến giảm tưới máu thận, giảm độ lọc cầu thận và tăng hoạt tính của hệ thống renin-angiotensin. Do vậy, việc sử dụng thêm thuốc ức chế men chuyển sẽ ảnh hưởng trực tiếp làm trầm trọng thêm tình trạng huyết áp và ức chế cơ chế bù trừ của cơ thể thông qua hệ renin – angiotensin.

Propranolol: Mặc dù thuốc propranolol được khuyến cáo trong điều trị giảm tình trạng túi phình tĩnh mạch thực quản, là tình trạng đi kèm với bệnh lý xơ gan cổ chướng, nghiên cứu gần đây cho thấy thuốc có thể làm giảm khả năng sống còn của bệnh nhân xơ

gan cổ chướng kháng trị. Tác dụng này được giải thích theo cơ chế thuốc làm giảm áp lực mạch máu, đưa đến tình trạng giảm đáp ứng với thuốc lợi tiểu^{[18],[19],[34]}. Do vậy, ở bệnh nhân cổ chướng, việc sử dụng ức chế beta cần đánh giá theo tình trạng huyết áp và chức năng thận trên từng trường hợp. Đối với bệnh nhân đã ở giai đoạn nặng, ý kiến chuyên khoa về việc sử dụng thuốc là cần thiết.

Tiết chế muối: như đã trình bày ở phần cơ chế, tình trạng ứ đọng muối – nước thứ phát do thận chính là nguyên nhân dẫn đến tình trạng báng bụng. Bên cạnh đó, ở bệnh nhân xơ gan, lượng muối bài tiết qua nước tiểu ít hơn nhiều so với lượng muối hấp thu vào qua thức ăn. Lượng muối mỗi ngày nên giới hạn ở khoảng 2g^[4]. Đối với bệnh nhân hợp tác, việc này có thể thực hiện được tại nhà mà không cần phải sử dụng thực phẩm chuyên dụng. Bác sĩ gia đình cần hướng dẫn bệnh nhân lựa chọn loại thực phẩm phù hợp sao cho vẫn đảm bảo vị ngon và giới hạn lượng muối trong thực phẩm. Các loại thực phẩm chế biến sẵn thường có hàm lượng muối cao. Do vậy, có thể khuyên người bệnh nên tự chế biến và sử dụng thức ăn tại nhà. Ngoài ra, chúng ta cũng có thể tham khảo ý kiến của chuyên gia dinh dưỡng trong việc lên chương trình hướng dẫn giúp đỡ người bệnh. Tuy vậy, khả năng kiểm soát dịch báng là kém nếu không phối hợp cùng với thuốc lợi tiểu phù hợp.^[35]

Giới hạn hấp thu nước: Như cơ chế bệnh sinh đã nêu ở phần đầu, bệnh nhân xơ gan cổ chướng có biểu hiện huyết áp thấp do giảm trương lực mạch máu. Điều này dẫn đến tăng chức năng của hệ nội tiết renin-angiotensin, hệ thần kinh giao cảm và cả tăng tiết vasopressin (kháng niệu). Việc tăng tiết hormon kháng niệu làm giảm đào thải nước qua thận, dẫn đến tình trạng ứ nước và giảm natri máu. Do bệnh diễn tiến từ từ nên tình trạng giảm natri máu cũng được cơ thể dung nạp dần và không gây biểu hiện lâm sàng rõ ràng.^[35] Theo như tác giả José thì chỉ nên tiết chế nước nếu nồng độ natri máu giảm thấp hơn 120 mEq/L hoặc có các biểu hiện thần kinh theo dõi do giảm natri máu^[35].

9. Sử dụng thuốc lợi tiểu

Trong bối cảnh điều trị nội trú, dịch báng có thể được chọc rút và được theo dõi bởi bác sĩ chuyên khoa tiêu hóa. Trong bối cảnh chăm sóc ngoại trú, phương tiện đầu tay để điều trị vẫn là thuốc lợi tiểu. Chế độ phối hợp 2 nhóm thuốc đường uống spironolactone (50-100mg/ngày) và furosemide (40mg/ngày) cho phép đạt mục tiêu điều trị^[10]. Liều có thể tăng dần tùy theo tình trạng đáp ứng của người bệnh. Liều tối đa được khuyến cáo là spironolactone 400mg/ngày và furosemide 150mg/ngày^{[26],[27]}.

Do thuốc spironolacton có thời gian bán hủy kéo dài nên thuốc có thể sử dụng một lần trong ngày, giúp tăng khả năng tuân thủ điều trị. Thuốc furosemide có thời gian đỉnh tác dụng là sau 1-2h và kéo dài 6h. Do vậy cần bố trí chia thành nhiều liều trong ngày.

Điểm cần chú ý là hiệu quả điều trị sẽ cao với cách dùng phối hợp thuốc spironolactone và furosemide hơn là dùng furosemide đơn độc^[22]. Tác giả Santoz cho thấy việc sử dụng đơn độc spironolactone có thể cho hiệu quả tương đương nhưng ít tác dụng phụ hơn so với phương pháp phối hợp trên các bệnh nhân ở giai đoạn nhẹ^[33].

Đối với trường hợp sử dụng đơn thuần spironolactone, đặc biệt ở liều cao và bệnh nhân có thiếu niệu của hội chứng gan thận, nguy cơ tăng kali máu sẽ cao. Do vậy, phác đồ phối hợp 2 nhóm thuốc được khuyến cáo trong trường hợp tình trạng bệnh tiến triển nặng.

10. Theo dõi điều trị

Như đã từng trình bày trong loạt bài về phương pháp luận, ý kiến và cảm nhận của bệnh nhân có vai trò quan trọng và là một trong 4 yếu tố tham gia vào quyết định lâm sàng. Khi một phương pháp điều trị được chỉ định, bác sĩ cần theo dõi diễn tiến của các chỉ số lâm sàng và nhận định của người bệnh ngay khi có thể, từ đó kịp thời điều chỉnh phương pháp điều trị phù hợp.

Trong bối cảnh theo dõi ngoại trú, nhân viên y tế khó có thể thường trực chăm sóc người bệnh. Do vậy, vai trò chủ động của chính bệnh nhân và sự tham gia của gia đình là quan trọng. Chúng ta cần lịch hẹn khám phù hợp, cho theo dõi bởi cùng một bác sĩ, cung cấp các tài liệu hướng dẫn chi tiết về cách sử dụng thuốc, theo dõi, chế độ dinh dưỡng, vận động... Việc thiết lập các kênh thông tin qua thư từ, email, điện thoại là cần thiết. Điều này cho phép bệnh nhân báo hiệu sớm những dấu hiệu bất thường trong quá trình điều trị. Hơn nữa, chính các công cụ này giúp củng cố quan hệ bệnh nhân – bác sĩ, nâng cao sự hài lòng của người bệnh và góp phần trực tiếp nâng cao chất lượng điều trị.

11. Tầm soát và dự phòng bệnh xơ gan

Tất cả bệnh nhân nên được tầm soát nghiện rượu, The U.S. Preventive Services Task Force khuyến cáo tầm soát và tư vấn thay đổi hành vi để giảm lạm dụng rượu ở người lớn, bao gồm cả phụ nữ mang thai trong chăm sóc ban đầu^[20]. Phòng ngừa lạm dụng rượu cũng giúp phòng ngừa bệnh gan mạn.

Chiến lược xác định những đối tượng có yếu tố nguy cơ cao bị viêm gan virus để tầm soát hoàn toàn thất bại vì có đến 40-50% bệnh nhân nhiễm viêm gan virus không có bất kỳ một yếu tố nguy cơ nào^[17]. Thông tin chi tiết để tầm soát viêm gan virus được nêu cụ thể ở trang web

<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspshcpc.htm>.

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu đang nổi lên như là một nguyên nhân quan trọng gây ra bệnh gan mạn tính, do đó cần đảm bảo can thiệp thích hợp để thay đổi lối sống và các bệnh kèm theo. Yếu tố nguy cơ chính của nhiễm virus viêm gan B và C bao gồm sử dụng thuốc đường tĩnh mạch (hiện tại và trong quá khứ), hành vi tình dục nguy cơ cao. Riêng viêm gan virus C còn có những yếu tố nguy cơ như truyền máu trước năm 1990, chạy thận nhân tạo, xăm mình, và con sinh ra từ mẹ bị nhiễm viêm gan B hay C. Tất cả phụ nữ mang thai đều cần phải tầm soát viêm gan B.^[20]

Tại Mỹ, vaccin viêm gan B được khuyến cáo ở tất cả trẻ em và trẻ vị thành niên đến 19 tuổi, nhân viên y tế, những người có hành vi tình dục nguy cơ cao và những người sử dụng thuốc tiêm tĩnh mạch^[11].

12. Tham khảo

1. Akriadiadis EA, Runyon BA (1990). "The value of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis". *Gastroenterology*;98:127.

2. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Schener PJ, Sobin LH (1977). "The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature and classification": Bulletin of World Health Organization. Report No.: 55.
3. Arroyo V., Gines P., Rimola A., Gaya J. (1986). "Renal function abnormalities, prostaglandins, and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis with ascites. An overview with emphasis on pathogenesis". *Am J Med*;81:104-22.
4. BA Runyon (2009). "AASLD Practice Guidelines Committee: Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update". *Hepatology*;49:2087.
5. Brunce AR (1998). "Ascites and spontaneous bacterial peritonitis". In: Feldman, ed. *Sleisenger and Fortran's Gastrointestinal and liver disease*: W.B. Saunder Campany:1310-34.
6. De Ledingham V., Heresbach D., Fourdan O., et al. (1999). "Anti-inflammatory drugs and variceal bleeding: a case-control study". *Gut*;44:270-3.
7. de Ledingham V., Mannant P. R., Foucher J., et al. (1996). "Non-steroidal anti-inflammatory drugs and variceal bleeding: a case-control study". *Journal of hepatology*;24:570-3.
8. Dolz C., Raurich J. M., Ibanez J., Obrador A., Marse P., Gaya J. (1991). "Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis". *Gastroenterology*;100:738-44.
9. Fernandez-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Gines P (2001). "A prognostic mode for predicting survival in cirrhosis with ascites". *J Hepato*;34:46-52.
10. Fogel M. R., Sawhney V. K., Neal E. A., Miller R. G., Knauer C. M., Gregory P. B. (1981). "Diuresis in the ascitic patient: a randomized controlled trial of three regimens". *J Clin Gastroenterol*;3 Suppl 1:73-80.
11. Frey S. E., Houghton M., Coates S., et al. (2010). "Safety and immunogenicity of HCV E1E2 vaccine adjuvanted with MF59 administered to healthy adults". *Vaccine*;28:6367-73.
12. Hoefs JC (1990). "Diagnostic paracentesis: a potent clinical tool". *Gastroenterology*;98:230.
13. Hoefs JC (1981). "Increase in ascites WBC and protein concentration during diuresis in patients with chronic liver disease". *Hepatology*;1:249.
14. Hoefs JC (1983). "Serum protein concentration and portal pressure determine the ascites fluid protein concentration in patients with chronic liver disease". *J Lab Clin Med*;102:260.
15. Hoefs JC (1992). "Globulin correction of the albumine gradient; correlation with measured serum to ascites colloid osmotic gradient". *Hepatology*;16:1351.
16. Hyun CB, Brann OS, Hassanein TI (2002). "Pegylated Intron A+ribavirin for the treatment of patients with Rebetrone refractory chronic hepatitis". *C Am J Gastroenterol*;97:116.
17. Keefe E. B. (1998). "Summary of guidelines on organ allocation and patient listing for liver transplantation". *Liver transplantation and surgery : official publication*

of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society;4:S108-14.

18. Kurt M. (2011). "Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites". *Hepatology*;53:1411-2.

19. Lo G. H. (2011). "Effects of beta-blockers on survival for patients with cirrhosis and refractory ascites". *Hepatology*;53:1068-9.

20. Lucey M. R., Brown K. A., Everson G. T., et al. (1998). "Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases". *Transplantation*;66:956-62.

21. McGarrity TJ, Cheb ST, Friedrich R (2002). "Peg-Intron plus vibavirin in the treatment of chronique C refractory to prior treatment". *Am J Gastroenterol*;97:142.

22. Perez-Ayuso R. M., Arroyo V., Planas R., et al. (1983). "Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system". *Gastroenterology*;84:961-8.

23. Powell W. J., Jr., Klatskin G. (1968). "Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease". *Am J Med*;44:406-20.

24. Raymond T, Chung, Daniel K., Podolsky (2001). "cirrhosis and it's complications". In: 15, ed. *Harrison's principles of internal medecine*: McGraw-Hill.

25. Reynolds T. B., Geller H. M., Kuzma O. T., Redeker A. G. (1960). "Spontaneous decrease in portal pressure with clinical improvement in cirrhosis". *N Engl J Med*;263:734-9.

26. Runyon B. A., Antillon M. R., McHutchison J. G. (1992). "Diuresis increases ascitic fluid opsonic activity in patients who survive spontaneous bacterial peritonitis". *Journal of hepatology*;14:249-52.

27. Runyon B. A., Van Epps D. E. (1986). "Diuresis of cirrhotic ascites increases its opsonic activity and may help prevent spontaneous bacterial peritonitis". *Hepatology*;6:396-9.

28. Runyon BA (1995). "Ascites". In: Yamada T, Alpers D, Owyang C, eds. *Textbook of gastroenterology*. Philadelphia: J.B. Lippincott:927-52.

29. Runyon BA (1988). "Cardiac ascites: A characterization". *J Clin Gastroenterol*;10:410.

30. Runyon BA, Hoefs JC (1985). "Ascitic fluid analysis before, during, and after spontaneous bacterial peritonitis". *Hepatology*;5:257.

31. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA (1992). "The serum-ascites albumine gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites". *Ann Inter Med*;117:225.

32. Rungon BA, Hoefs JC, Morgan TR (1988). "Ascites fluid analysis in malignancy related ascites". *Hepatology*;8:1104-988.
33. Santos J., Planas R., Pardo A., et al. (2003). "Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety". *Journal of hepatology*;39:187-92.
34. Serste T., Melot C., Francoz C., et al. (2010). "Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites". *Hepatology*;52:1017-22.
35. Initial therapy of ascites in patients with cirrhosis. Uptodate, 2013. 2016,
36. Veldt B. J., Laine F., Guillygomarc'h A., et al. (2002). "Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing". *Journal of hepatology*;36:93-8.